THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

58

Année 1916 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Mlle Khawa (Eva) MICHILEWITCH

Née à Rostoff sur Don (Russie), le 1er Septembre 1886

Contribution à l'Étude

DE

l'Ictère dans l'Anémie pernicieuse

Président : M. F. WIDAL, *professeur*

PARIS

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, rue Racine, VIe

—

1916

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

ASSESSEUR : G. POUCHET.

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologi	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	N.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU N. HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Hygiène clinique de la première enfance	MARFAN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS VÉNÉRÉS

Hommage de ma profonde gratitude.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL

Professeur de Pathologie interne
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin
Commandeur de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LEMIERRE

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE NANCY

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROBIN

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Professeur de Clinique thérapeutique
Grand officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR AGRÉGÉ TUFFIER

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR DOLÉRIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies infantiles
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ÉDOUARD SCHWARTZ

Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUFOUR

Médecin de l'Hôpital Broussais

Contribution à l'Étude
DE
L'Ictère dans l'Anémie Pernicieuse

INTRODUCTION

L'observation que nous présentons est ancienne, mais elle valait la peine qu'on ne la laissât pas perdue. Le malade a été observé longtemps et beaucoup de recherches de laboratoire ont été poursuivies en France et en Amérique. Nous suppléons à ces défectuosités par cinq observations récentes, d'origine américaine, et nous nous sommes livrée à des recherches bibliographiques sur les années 1914 et 1915 : les revues françaises n'en ont donné aucun compte rendu à cause de la difficulté des communications. Tous nos remerciements pour M. le professeur Widal qui nous a fait l'honneur de présider notre thèse et M. le Professeur agrégé Lemierre pour la bienveillance qu'il nous a témoignée et parce qu'il nous a fourni l'observation personnelle autour de laquelle nous en avons groupé d'autres.

1° ÉTUDE CLINIQUE

Les caractères cliniques de l'ictère que présentait notre malade étaient les suivants : les téguments sont d'un teint cireux, jaunâtre, les conjonctives oculaires, subictériques ; les matières sont fortement colorées ; dans les urines on ne trouve pas de pigments biliaires normaux, mais l'urobiline est abondante. Avec cela on note l'absence de prurit et de bradycardie qui est peut-être le caractère clinique essentiel de notre malade. Ni chez les auteurs américains, ni chez l'auteur allemand ce point essentiel n'a été noté C'est en France surtout que, dans le désir légitime d'arriver à établir une pathogénie, on a recherché cette dissociation dans le syndrome ictère. Déjà MM. Widal et Abrami (Soc. méd. Hôp., 8 novembre 1907) signalaient la grande valeur de ce signe et émettaient l'hypothèse qu'il pouvait servir à édifier une doctrine anhépatique de l'ictère hémolytique.

Fréquence de l'ictère dans l'anémie pernicieuse. — Dans les auteurs américains, dont nous avons analysé les observations et dans celles de l'auteur allemand la proportion est de 1 sur 5. Dans la littérature

française nous signalons surtout : l'observation n° 2 de MM. Chauffard et Laederich (*Revue de Medecine* 1905). L'observation de MM. Surmont, Dehon et Dubus (*Echo méd. du Nord* 1910). Si on tient compte seulement du subictère conjonctival et de la présence de l'urobilinurie, la proportion est très considérable.

Dans quelles formes d'anémies pernicieuses voit-on l'ictère ? — Les observations que nous avons recueillies sont des cas d'anémie protopathique d'origine inconnue.

La formule hématologique dans ces cas était celle des anémies pernicieuses orthoplastiques ou aplastiques, mais celles-ci sont devenues plastiques à un certain moment grâce, au traitement arsenical, ferrugineux, opothérapique, à la splénectomie.

L'examen des différents viscères était presque entièrement négatif. Le foie et la rate étaient moyennement augmentés de volume.

Quant à *l'évolution*, on constate exceptionnellement, comme dans le cas de MM. Chauffard de Laederich, une guérison par le traitement arsenical et ferrugineux. Le malade n° 4 de M. Lee a bénéficié comme les autres de la splénectomie, mais la guérison était plus lente.

2° ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A défaut d'autopsie pour notre observation, il est avantageux de rapporter l'examen de la rate après les opérations de M. Lee. Le poids de la rate n° 4 n'est pas indiqué spécialement, ce qui montre combien l'auteur envisage peu le point de vue de la particularité ictérique. Les auteurs mentionnent que sur cinq rates, deux pesaient 192 et 237 grammes, ce qui est au-dessus de la normale ; les autres variaient de 137 à 167 grammes et que toutes ne présentaient rien de notable macroscopiquement. Ils ajoutent que l'absence de signes remarquables concorde avec les constatations faites par les autres auteurs (normoblastes, érythroblastes, phagocytose non augmentée, absence des travées fibreuses et de pigmentation). Ni la rate, ni le foie n'ont paru porter des lésions spéciales, à l'autopsie qu'a pratiquée Van der Bergh (malade n° 4) (1). La rate extirpée chez un malade de M. Descastello présentait, il est vrai, les caractères histologiques de la macrophagie, mais c'était une rate de 500 grammes.

1. Bergh et S. Snapper *Berl. Klin. Wo.*, 42, p. 1181-1915.

Le malade de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard (*Presse médicale*, 10 janvier 1914) avait une très grosse rate de 950 grammes et les auteurs s'expriment ainsi : « Il n'y avait pas de périsplénite ; les seules particularités histologiques consistaient dans la présence de pigment ocre dans la pulpe et la congestion des cordons de Bilroth avec sclérose jeune, riche en fibres collagènes ; les follicules, rangés à leur périphérie, ont leurs dimensions réduites de moitié ». De tout ceci il faut conclure que le rôle de la rate n'est pas aussi important qu'on le croyait jusqu'ici (1). Il faut chercher ailleurs la cause première de la maladie. En suivant la voie qu'ont indiquée MM. Widal et Abrami (*Soc. med. Hôp.*, 1907), on arrive à une origine hémolytique anhépatique.

1. Sur ce point particulier, les enseignements tirés de la splénectomie (voir ci-dessous) sont en concordance avec ceux d'anatomie pathologique.

3° ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

A. — *Les variations de l'ictère*

D'après les caractères cliniques que présentait l'ictère de notre malade exposés au chapitre « Étude clinique », le foie et la rate moyennement augmentés, l'absence de prurit et de bradycardie, nous sommes amenée à envisager l'hypothèse d'ictère hémolytique. Ceci nous conduirait à faire un petit historique de la question des ictères hémolytiques. On sait que la découverte de la fragilité des hématies a renversé les idées qu'on se faisait de certains ictères congénitaux (1), et que les travaux de M. Widal ont délimité un état morbide bien caractérisé sous le nom d'ictère hémolytique acquis.

Nous sortirions du cadre de notre thèse en passant une revue même sommaire de toutes les communications qui ont été faites depuis sur ce sujet et qui sont toutes à l'honneur de l'école française. Donc nous allons aborder la question de la pathogénie en laissant de côté la question de l'historique. Demandons-nous pourquoi un malade peut être atteint à la fois d'anémie pernicieuse et d'ictère. On peut en rechercher la cause :

1. Chauffard. *Sem. méd.*, 16 janv. 1907.

1° Dans la nature de l'agent infectieux ;

2° Dans l'intensité de l'infection et la rapidité de l'hémolyse ;

3° Dans des lésions du foie ;

4° Dans l'inégalité de débit de ces dialyseurs que sont la peau, les appareils rénal et intestinal. Ils fonctionnent inégalement suivant les individus ;

5° Dans l'abondance de l'urobiline.

1° MM. Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg ont attribué l'ictère dans une de leurs observations à une infection surajoutée ; les bacilles retirés du sang du sujet déterminaient à la fois l'hémolyse et la transformation en bilirubine. Cette théorie peut s'autoriser d'une expérience récente de Van der Bergh (*Berlin. méd. Woch.* 1915, n° 42), le toluylène-diamine attaque le foie d'abord ; les altérations du sang n'apparaissent que vingt-quatre heures après ; l'ictère est grave et précoce. Ce fait avait été vu par MM. Nolf et Gilbert. Au contraire, l'empoisonnement par nitrobenzol et phénylhydrasine est marqué essentiellement par l'hémolyse. En cela il ressemble à l'anémie essentielle et non secondaire. On peut en conclure que certains agents hémolysants ont des l'abord une tendance à léser particulièrement le foie.

2° Certains auteurs ont vu qu'en introduisant des substances hémolytiques directement dans la veine porte on a obtenu de l'ictère, tandis que l'injection dans la masse sanguine était inopérante parce que l'hémolyse, au lieu de se faire d'une façon massive,

était graduelle (1). Dans notre observation ni dans les autres nous n'avons trouvé aucun élément qui justifie cette seconde hypothèse, non plus que la première.

3° L'explication par une lésion du foie est celle de MM. N. Fiessinger, de Paul Chevalier et Tourkine (*Fol. hemat.* XX. *Arch.* p. 244) ; Salin a constaté dans une observation qu'un anémique ictérique était auparavant un alcoolique. Dans nos observations nous n'avons rien relevé d'analogue.

4° L'ictère causé par l'élévation de la tension osmotique est un phénomène de dialyse. Pour pénétrer plus avant dans la question si difficile de l'ictère, il faut demander à la chimie-physique les éléments de certitude qu'elle peut nous donner. Les pigments biliaires sont des éléments en suspension ou en solution apparaissant dans quatre liquides : le sang, la bile, l'urine, le contenu intestinal ; ils ont à passer de l'un à l'autre à travers des membranes dialysantes, à savoir : les parois de la cellule hépatique, la paroi intestinale, les dialyseurs multiples et superposés des appareils rénal et dermique. Il va donc y avoir tension osmotique au-devant des dialyseurs, de structure variée, mais partout s'appliqueront les lois de l'osmose (telles que nous les connaissons en 1915 de par l'enseignement de la Faculté des sciences). Or, tous les physiciens seraient d'accord sur les points suivants : les éléments en solution

1. D'après les expériences récentes de J.-H. Austin et H.-P. Pepper (*Journ. of. exp. méd. Lancaster P.* 32 n° 6.

constitués par les pigments biliaires sont chargés électriquement comme tous les corps en solution ou en suspension et par rapport aux parois minces se conduisent comme les ions dans un mélange de gaz ; ils s'entrechoquent entre eux au hasard et frappent la paroi qui les limite avec une force d'autant plus grande qu'ils sont plus nombreux (Loi de Van't Hoff et formules de Van der Waals). Au devant des parois des cellules hépatiques le pigment possède une force expansive et cette force est indépendante de celle des autres corps avec lequel il est mélangé. Le foie est constitué par des cellules que limitent des membranes. Celles qui donnent issue du côté des canaux biliaires ont une résistance inférieure à celles qui entrent en contact avec le sang veineux (veines sus-hépatiques). Les pigmeuts sont des ions dotés d'une force expansive.

Si la perméabilité du côté des canalicules biliaires est supprimée par un calcul ou une tumeur, la tension à l'intérieur de la cellule hépatique va être telle que la membrane du côté veineux fonctionnera seule ; du reste, normalement elle fonctionne toujours plus ou moins suivant les races, les individus (cholémie familiale). La bilirubine normalement est de 1 gramme pour 36 litres du sang. Quand l'ictère est maximum (obstruction complète) elle est de 1 gramme par litre (Gilbert). S'il y a une destruction exagérée des globules rouges, les pigments vont acquérir aussi une tension qui dépasse les limites de perméabilité vers le canalicule biliaire et il y aura

encore issue du côté de la veine sus-hépatique. Une fois dans le sang la bilirubine se présente derechef devant plusieurs dialyseurs et c'est à l'aide de cette conception qu'on peut envisager plus facilement la question de l'ictère.

1° Ayant à franchir le dialyseur rénal le pigment aboutira à la réaction de Gmelin, ou à la réaction de l'urobiline, ou à la réaction de Gmelin et de l'urobiline réunies, ou, comme le pensent des esprits judicieux, il n'apparaîtra que peu de coloration parce qu'il y aura eu une réaction que nous ne connaissons pas et achromique.

2° Ayant affaire aux dialyseurs multiples de la peau, à savoir les capillaires de la couche de Malpighi, il passera peu ou beaucoup suivant sa tension, la force de résistance du dialyseur qui varie suivant les individus et suivant que les autres dialyseurs intestinal et rénal fonctionnent plus ou moins énergiquement (1). Ainsi en se plaçant à ce point de vue physiochimique on peut expliquer les variations de l'ictère.

5° La question de l'urobiline a continué à être étudiée en 1914 et 1915 et elle a peut-être fait un pas en avant. La disparition paradoxale de l'urobiline au moment où les pigments biliaires augmentent n'est plus sans explication. Un expérimentateur allemand, Edelmann (*Wiener med. Woch.*, 1915, n° 36)

---

1. Arthur Leroy, *la Tension osmotique en dermatologie* (*Paris méd.*, 11 octobre 1913).

a préconisé une réaction destinée à faire apparaître l'urobiline dans une urine chargée de pigments biliaires. D'autre part, si Brugsh écrit : « Dans l'anémie pernicieuse il s'agit de maladie du foie, car l'urobiline n'est pas augmentée dans les matières ; on peut négliger son affirmation ; elle est contredite par les 5 observations américaines (voir ci-dessous). Un fait positif peut nous aider à expliquer les rapports de l'ictère et de l'urobiline. M. Félice Zanelli, en injectant au chien la bile de bœuf, constate que l'urobiline augmente trois ou quatre jours plus tard. (*Policl.* 1912. p. 29). Qu'on adopte la conclusion de MM. Marcel Labbé et P. A. Carrié (*Annales de Méd.*, 15 juillet 1914) se rangeant à la théorie d'une origine gastro-intestinale, ou qu'on conserve la théorie rénale, ou la théorie d'urobiligénie locale (MM. Gaucher, Widal et Joltrain), on doit aboutir à la conclusion suivante. L'ictère est logiquement en proportion inverse de l'urobilinurie (1). Cependant l'absence de dosage de l'urobiline dans nos observations ne nous permet pas de mesurer l'importance de ce dernier facteur qui s'ajoute aux quatre autres énumérés ci-dessus :

1° Action microbienne spécifique ;

2° Intensité et rapidité de l'hémolyse ;

3° Lésion du foie ;

4° Suppléance des dialyseurs de l'organisme.

---

1. Notre malade avait beaucoup d'urobiline, les selles très colorées et les téguments jaunâtres seulement.

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE (suite)

B. — *Siège de l'hémolyse*

En faisant état des derniers travaux sur la splénectomie, la question du mécanisme de l'ictère s'est éclaircie un peu. D'après MM. Roccavilla, Muir, Pearce et Edelmann il y a ictère en l'absence de la rate : après le dératement notamment on peut provoquer l'ictère par la toluylène-diamine. La rate n'étant pas nécessaire, il reste le rôle du foie que nous ne sommes pas en mesure d'apprécier et il reste l'hémolyse dans le courant sanguin, que nous allons discuter dans le présent chapitre.

Où se fait l'hémolyse ? Est-ce dans le sang ou dans les organes hématopoiétiques que se localise le processus ? Telle était la formule par laquelle on posait le problème de l'anémie et de l'ictère il y a seulement trois ans. Cette formule paraît aujourd'hui singulièrement démodée. En compulsant les travaux qui ont paru en 1914 et 1915,ce point de vue semble déjà suranné et trahir un état d'esprit un peu simpliste. A la lumière des notions de synergies physiologiques, en prenant conscience des réactions incessantes et réciproques des organes sur le sang, du

sang sur les organes, on arrive à cette idée que l'hémolyse se fait partout et nulle part.

Nous allons résumer les raisons qui militent en faveur de l'une et l'autre hypothèse pour montrer qu'elles sont toutes admissibles, mais qu'elles n'excluent pas les raisons contraires.

Les arguments en faveur d'une action hémolytique dans le sang lui-même ne manquent pas. Présentés par M. Widal, ils subsistent dans toute leur force : à l'abri de l'action de tout organe hématopoiétique (1), on voit l'hémolyse à la suite d'un traumatisme se produire *in situ* dans un organe quelconque, peau ou muscle : ce sont les colorations bleues, vertes, jaunes qui caractérisent les dégradations successives de l'hémoglobine. Pourquoi accorder cette propriété à des tissus quelconques et la refuser au sang, ce solvant unique où se déversent les humeurs et les réactifs de toutes les glandes.

Après cet argument emprunté à la clinique on peut en emprunter un autre à la physiologie. C'est dans le sang circulant qu'on trouve l'antihémolysine, c'est-à-dire, chimiquement parlant, la cholestérine et d'autres corps gras dont la présence est considérée comme un facteur puissant défendant le globule, notamment cette cholestérine que Cantieri a

1. Bergh et Snapper, *Ueber anhepatische Gallenfarbstoffbildung* (*Berl. Klin. Woch.*, 1915, n° 42, p. 1181), concluent leur travail ainsi : Aussitôt que du sang s'est épanché dans les tissus ou une cavité, il se forme de la bilirubine sans intervention du foie Ces deux auteurs ont fait des dosages nombreux dans des épanchements divers.

vue en diminution chez les anémiques (Rassegna, 1914). Les antihémolysines thermostabiles disparaissant par le chauffage à 55-56 degrés (Weissenbach, thèse de Paris, 1914), circulant dans le sang, s'opposent apparemment à une action hémolytique se passant elle-même dans le sang. En faveur de cette théorie, voici encore un argument : ce qui défend le globule contre les oléates, ce sont les lipoïdes et protéides qui l'enveloppent ; on peut en inférer que le globule est attaqué aussi dans le sang. Le troisième argument est d'ordre chimique : il est légitime d'admettre qu'il y a dans le sang des variations d'acidité et d'alcalinité qui résultent des actions réciproques des éléments circulants. Or, les acides gras, qui favorisent la coagulation quand l'acidité est faible, l'hémolyse quand ils deviennent plus forts, se trouvent dans le sang. Weltmann rapporte les avoir vus seulement dans le sang et jamais dans la rate (*Wien. Klin. Woch.*, 1914, n° 23). Ceci est encore un argument en faveur de réaction *in situ* dans le courant sanguin ; récemment Klotz et Bothwell (*Proceedings Soc. exp. med. et biol.*, t. XII, 1915, p. 199) ont montré qu'il y a antagonisme *in vitro* entre les oléates de soude et la cholestérine. Suivant l'expression de Weissenbach (thèse de Paris, 1914) « la résistance globulaire des hématies se trouve augmentée en même temps que les propriétés hémolysantes de leur sérum ». Ce sont là des présomptions en faveur d'une hémolyse *in situ*.

Les données nouvelles que la réaction des ferments

de défense (Abdherhalden) ont apportées à la pathologie générale suscitent une objection grave : peut-être si l'action protéolysante se passe dans le sang, c'est une réaction secondaire ayant pour effet de dis soudre certains éléments déjà frappés de mort ailleurs ; cette dissociation se fait en vue de leur élimination.

Autrement dit, de ce qu'une action hémolytique se passe dans le sang, la biologie générale aujourd'hui ne nous permettrait plus, comme il y a trois ans, d'en inférer que la cause de l'anémie est dans le sang. Il en est des hématies comme de toute albumine devenue étrangère au sang (débris placentaires, déchets nerveux ou glandulaires) (1).

L'opinion faisant ressortir l'hémolyse à des modifications primitives subies par les organes hématopoiétiques a été soutenue en février 1914 par Pappenheim dans *les Folia hematologica.* « Il n'y a pas, dit-il, de maladies du sang (2). Il ne peut y avoir dans

---

1. Et justement, c'est à propos des hématomes, qu'un grand débat, non encore épuisé, s'est déroulé entre Abdherhalden d'un côté, et Petri et Helner de l'autre (*Münch. méd., Woch.*, 1913, n° 21). Ces derniers auteurs ont vu qu'en contusionnant des chiens, il se développait dans leur sérum consécutivement, des ferments protéolytiques. Abdherhalden, confirme le fait de dissociation, c'est-à-dire de ferment hémolysant en expérimentant sur cinquante chevaux (*id.*, déc. 1913). Bref, le globule étant atteint par le seul fait de son extravasation traumatique, il se forme dans le sang un ferment, qui est postérieur à l'atteinte du globule, quel que soit le lieu de l'organisme où cette première lésion s'est produite. Nous ne jugeons point utile d'insister sur les rapports étroits qu'il y a ici entre hémolyse et protéolyse.

2. Il ne faut pas considérer le sang comme un milieu spécial où les cellules se développent d'elles-mêmes, existent et dispa-

le sang que des dégénérations *passives*, sauf les cas d'empoisonnement de malaria. Qu'il s'agisse de syphilis, de grossesse, de bothriocéphalie, d'ictère hémolytique, l'anémie est secondaire et le sang ne se distingue pas de celui de l'anémie de Biermer. Il n'y a, dans la formule sanguine, rien de spécifique et le diagnostic est du ressort de la clinique ».

Voyons les organes qui peuvent être le point de départ de l'hémolyse : Le rôle du foie à été recherché par J.-W. M'Née (*Journ. path. and. Bact.* XXIII, 1914) qui, en pratiquant l'ablation du foie à des oies, a constaté que l'ictère ne pouvait être provoqué par empoisonnement ammoniacal.

L'auteur néanmoins fait remarquer que les oies n'ont pas de rate qui pourrait suppléer au foie, comme chez l'homme.

Pour démontrer l'action hémolytique de la rate, on a eu recours à trois séries d'expérimentations :

1° La recherche d'une hémolysine splénique ;

2° L'évaluation du pouvoir hémolytique du sang de la veine splénique par rapport à celui de l'artère correspondante ou des veines périphériques ;

3° L'examen du sang, après la splénectomie, qu'il

---

raissent par elles-mêmes. Les étapes primitives des globules (doctrine monophylgogénétique) ne sont pas dans le sang, mais dans les tissus et cellules fixes du parenchyme des organes hématopoiétiques. Les cellules du sang y sont comme des hôtes de passage et non comme dans un champ de végétation (*sic*). Hautement différenciés comme les spermatozoïdes, elles ne se maintiennent pas d'elles-mêmes, mais ont besoin d'une régénération constante.

s'agisse d'une opération sur l'homme ou d'expériences sur les animaux. (Les expériences sur le foie sont irréalisables sur les mammifères à cause des difficultés qu'elles comportent : la mort suit de très près l'extirpation de l'organe, sauf les oiseaux qui survivent une quinzaine de jours.) Les recherches sur le pouvoir hémolysant de la rate, au contraire, ont été très nombreuses. MM. Gilbert, Chabrol et Bénard (Soc. bio. 1913, p. 514) ont réalisé cet effet hémolysant *in vitro* avec les fragments de rate de chien, mais ils n'ont pas eu les mêmes résultats avec les fragments de la rate humaine. Du reste, chez le chien il y a toujours des pigments biliaires en quantité dans le sang et les résultats n'ont pas été confirmés par M. Widal et son école (Soc. biol., juillet 1913). Les essais avec la rate humaine n'ayant pas réussi la question reste en suspens (1).

Bref, la mise en évidence d'une hémolysine splénique par ce premier procédé semble difficile à réaliser. Il faut tenir compte de la teneur du sang en cholestérine, comme l'ont bien montré Chauffard, Grigaut et J. Troisier (C. R. Soc. biol., 1903). La recherche du pouvoir hémolysant de la veine splénique par rapport à celui de l'artère s'est heurtée aussi à beaucoup de difficultés. Nous nous en réfé-

1. Néanmoins, certains faits paraissent établis. Les échelles de sensibilité à l'hémolyse varient suivant les espèces, de même les échelles de teneur en cholestérine (MM. Gilbert, Chabrol C. R. Soc. biol. 1913). Ces deux échelles varient suivant l'intensité de l'ictère.

rons au passage ci-dessous relatif aux expériences de A. Roccavilla. Mais, dès à présent, il faut objecter que le sang d'une veine est toujours moins résistant parce que plus chargé d'acide carbonique : autrement dit CO^2 change les conditions d'absorption de l'hémoglobine (1).

La teneur en sels importe (Marex, Toppley) et aussi l'état physiologique du sujet L. R. Ottenberg et J. G. Hopkins, (*Scient. procecdings*, july 1914) ont vu que l'hémolyse est bien différente sur des cobayes neufs, sequestrés ou immunisés contre le typhus. Il y a à tenir compte de conditions physico-chimiques très complexes qui risquent de modifier les résultats de l'expérience et empêchent de suivre la marche des phénomènes. Au demeurant, beaucoup de recherches sur la valeur hémolytique du sang de la veine splénique ont été faites sur des rates enlevées chirurgicalement et nous en parlerons maintenant à propos de la splénectomie.

Aux nombreuses observations des Italiens portant sur des cas isolés (Banti, Dominici, Antonelli, Ducastello, Pugliese et Luzzatti), aux communications du Congrés de Kiel 1913 (Winter, Kahn), aux observations de Pel, Charlier et Charlie, de Pearce et Karsner, de Santi 1913), d'Eppinger (*Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 1.509) se sont ajoutés des statistiques copieuses de splénectomie venues d'Amérique.

---

1. La température joue son rôle et même le temps d'agitation qu'a subi un sérum.

Ces travaux (1) sont concordants avec celui que nous analysons maintenant à cause de son importance. Lee, Vincent et Robertson (voir les observations américaines), ayant pratiqué la splénectomie chez cinq sujets atteints d'anémie pernicieuse, ont poursuivi de nombreuses recherches de laboratoire pendant plus de quatre mois ; ils ont vu que la résistance des globules à l'hémolyse par rapport à des solutions hypotomiques est augmentée, que la quantité de fer, de stercobiline et d'urobiline diminue graduellement ; les malades s'améliorent mais la particularité de forme et de granulations des globules rouges subsistent. Des expériences de M. A. Roccavillia (*Arch. méd. exp.*, oct. et déc. 1915) sur les chiens dératés, il ressort que la privation de la rate confère une augmentation de résistance des globules rouges par rapport aux divers agents hémolysants : saponine, glycocholates, sérums immuns, sérums étrangers, certains venins bactériens. Ses expériences sont les plus considérables qui aient été faites en 1915 ; dans tous les cas, avec tous les agents d'hémolyse, il

---

1. Mayo a annoncé des résultats favorables (15 cas) et Goffin a réuni 58 cas (*Ann. of. Surg.*, août 1915) ; O. H. Robertson (de Boston) 5 cas pour anémie pernicieuse (*Journ. of. Am. ass.* 17 juillet 1915) ; S. Goldsmith, Pepper et Pearré pour ictère hémolytique congénital. Ces auteurs ont remarqué qu'après l'opération de la splénectomie, il y a une diminution de 40 o/o sur la quantité de fer rejeté par l'intestin (*Arch. of. med. int.* XVI p. 3). Nous avons relevé les tableaux de Moffit (statistique de 33 cas) *Arch. of. med. science*, 1914, n° 6) ; de Mühsanm en 1914, l'observation de 4 opérés par Kund Faber : observation portant sur une famille de six ictériques congénitaux (Hôpital J. Hopkins 1913 n° 9).

a constaté que l'hypérésistance est marquée par deux symptômes caractéristiques : l'un du côté des globules rouges, l'autre du côté du sérum. Nous ne résistons pas au plaisir d'analyser un passage de cet auteur (1). Le globule est constitué par une trame de nature protéique où sont inclus des lipoïdes, des sels, l'hémoglobine, du phosphore.

Le seul fait que la teneur en phosphore est augmentée, indique d'après cet auteur, qu'il y a modification dans l'absorption de l'hémoglobine. Il dit textuellement : « L'hémoglobine est rattachée à son support albumino-lipoïdique par un pouvoir d'absorption plus tenace ». Ainsi il y a une première cause d'hypérésistance à l'hémolyse dans l'augmentation de l'acide phosphorique du globule.

La deuxième cause d'hyperrésistance consiste dans la teneur du sérum en cholestérine. L'action hémolysante dépend des substances à réaction que l'agent rencontre dans le sérum avant d'arriver au globule ; le plasma peut garantir ou exposer le globule. Autrement dit, l'équilibre intra-globulaire est lui-même conditionné par le milieu où il est plongé ; il y a des variations d'équilibre constantes entre le globule et le sérum.

La cholestérine du sérum est augmentée après la splénectomie et elle s'oppose à l'hémolyse, quel que soit l'agent hémolytique. Du reste, Roccavilla n'a fait que confirmer des vues présentées par Chauffard et

---

1. *Arch. méd. exp.* déc., 1915.

ses élèves sur le rôle de la cholestérine. Nous revenons sur le point de la page précédente, relatif à la teneur du sang de la veine splénique en hémolysine (?) Un certain nombre d'auteurs (Banti, Strisoner et Goldsmith (*Zeitchr. f. exp. méd.*, 1915); Morris (*Fol. hœmat* 1915) avaient cru vérifier une différence entre le sang de la veine splénique et celui de l'artère. Ceci a été contesté récemment par Krumbhaar et Müsser (*Journ. of. exp. méd.*, 1915, n° 5, p. 287). Roccavilla est arrivé à constater que vis-à-vis de NaCl et souvent vis-à-vis des sérums immuns et de la saponine, il y a diminution très légère de la résistance dans le sang de la veine splénique ; mais il constate qu'il y en est de même pour la veine sus-hépatique par rapport à la veine porte Le pouvoir anti-hémolytique du sérum est réparti également dans toute l'étendue de la circulation. Ces expériences sur les veines, comme nous l'avons dit précédemment, comportent encore un élément de doute parce qu'il s'agit de savoir si cette différence ne peut pas se constater entre toutes les artères et toutes les veines de l'organisme. Quant à la cholestérine, sa teneur dans tous les vaisseaux de l'organisme e st partout la même, comme d'ailleurs le pouvoir défensif du sérum en général. Il conclut. « Je me rapproche de Gilbert, Chabrol et Bénard sans leur accorder qu'il y a une substance qu'on puisse dénommer hémolysine splénique (1). « En somme, la rate pou-

1. Les cas n° 4 de Van der Bergh a été l'objet des recherches une

vant être supplée par les ganglions, la moelle, etc... ne contient pas d'hémolysine spécifique démontrable ; mais elle préside à l'équilibre hémotropique par des produits qu'elle livre à la circulation. L'hémopoièse et l'hémolyse ne sont que deux phénomènes ultimes au milieu d'autres.

« C'est un équilibre entre ces colloïdes, les sels et « l'hémoglobine sans cesse modifiés pour les besoins « de la vie du globule. C'est le point de vue physio« logique avec idée de synergie de beaucoup d'organes ». Conclusion : le débat se déplace et il ne s'agit plus, comme il y a seulement trois ans, de déterminer l'organe unique où se ferait l'hémolyse. A mesure que les recherches se multiplient on voit que l'hémolyse dépend de la synergie de nombreux organes ou humeurs.

---

heure après la mort. Le sang de la veine splénique renfermait un peu plus d'hémoglobine, une quantité plus notable de fer quoique moins d'hématies dans le culot ; ce détail ne se retrouve pas dans le sang de la veine splénique des quatres autres malades *non-ictériques*. Le sang présente d'ailleurs au spectroscope, les raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine ; pas d'hématine ; coloration plus foncée du sérum de la veine splénique, comme les quatres autres anémiques.

Cet auteur compare toujours le sang de la veine splénique avec celui des veines périphériques ; comme on le voit, ces recherches tendent à accorder à la rate une influence sur le sang plus nette que celles de Roccavilla.

OBSERVATION PERSONNELLE

M. Sh..., cinquante-quatre ans. A toujours été en bonne santé : Était même extrêmement vigoureux ; menait une vie active et faisait des sports.

Dans les antécédents héréditaires, rien de particulier.

Dans les antécédents personnels, il y a une trentaine d'années, quelques légers accès de paludisme en Amérique, qui ne se sont jamais renouvelés. A toujours été assez nerveux et impressionnable. Il y a deux ans environ, M. Sh. a commencé à se sentir fatigué pendant certaines périodes, en même temps sensations d'inquiétude et d'énervement. Il consulte plusieurs médecins, en Amérique, puis en France pendant l'été de 1905. Tous ne découvrent rien d'anormal dans son état qu'ils mettent sur le compte de troubles nerveux. En octobre 1915, étant encore à Paris, se sentait très fatigué ; ne prenait plus goût à rien et refusait de sortir, Avait conservé tous les attributs extérieurs de la santé. C'est pourquoi on mettait son état sur le compte de troubles nerveux. Retourné à Washington en octobre 1905, son état s'aggrave et il est obligé de prendre le lit : à ce moment, il a perdu ses forces, il est sans appétit, il digère mal et le suc gastrique, examiné, par le Dr Morgen aurait montré une apepsie complète. En même temps on commence à remarquer chez lui des signes d'anémie. Le premier examen de sang est fait le 22 novembre 1905 et montre 2.500.000 globules rouges ;

4.000 globules blancs, 55 o/o d'hémoglobine et valeur globulaire 1.10. M. Sh. est alors traité par la liqueur de Fowler dont il use jusqu'en février 1906.

Il prend des doses considérables de liqueur de Fowler et certains jours arrive à L gouttes. Après trois semaines de traitement, l'état général s'améliore, l'appétit et les forces reviennent. Les examens de sang montrent une progression croissante du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. Le 1er février 1906, l'examen du sang donne :

Globules rouges	3.995.000
Globules blancs	2.400
Hémoglobine	87 o/o
Valeur globulaire	1.09

A ce moment l'état général est excellent : M. Sh. paraît guéri ; il se lève et mène une vie normale. Il cesse l'arsenic. Au mois d'avril les forces commencent de nouveau à décliner. L'examen du sang pratiqué le 1er mai donne :

Globules rouges	2.705.000
Globules blancs	4.470
Hémoglobine	63 o/o
Valeur globulaire	1.17

M. Sh... recommence à prendre de l'arsenic. L'effet est moins considérable. Les globules rouges atteignent, le 4 juin, 3.110.000, l'hémoglobine restant à 63 o/o. Néanmoins les forces sont revenues et l'appétit est bon. A la fin de juin M. Sh. part, sur le conseil de ses amis faire une cure à Langenschwalbach. Arrivé là, sur le conseil du Dr Franz, il cesse l'arsenic ; il commence à prendre des bains, et des bains de boue et à marcher. Vers la fin de juillet, il voit son

appétit jusqu'alors excellent diminuer graduellement, de même les forces. Dans les premiers jours d'août 1916, à la suite d'une indigestion de fraises, M. Sh. présente des accidents gastro-intestinaux aigus : vomissements, diarrhée. Immédiatement après il doit prendre le lit. A partir de ce moment, M. Sh. reste couché et la faiblesse extrême qu'il éprouve l'empêche de se lever. Inappétence absolue. Selles régulières ; une par jour. Un examen de sang pratiqué au début du séjour à Langenschwalbach aurait donné environ 4 millions de globules rouges, Un nouvel examen pratiqué au moment de la rechute aurait montré un abaissement à 2 millions.

L'examen des organes : estomac, foie, etc., pratiqué par le Dr Abend, de Wiesbaden, aurait été négatif. De même l'examen des selles (au point de vue vers intestinaux particulièrement) et des urines. Le 1er septembre j'arrive à Langenschwalbach et je vois le malade. Teint cireux, jaunâtre, conjonctives ictériques. Amaigrissement peu notable : le malade aurait commencé à maigrir pour la première fois depuis trois semaines. Langue humide et rosée. Muqueuses de la bouche et des lèvres peu colorées. Conjonctive oculaire pâle. Poumons normaux. Cœur : souffles à tous les orifices. Pouls assez bien frappé : 90. Foie : dépasse à la percussion de trois travers de doigt les fausses côtes ; mou, non douloureux. Rate : percutable sur trois travers de doigt. L'intestin fonctionne normalement : une selle par jour, demi-liquide, pâteuse, fortement colorée. Téguments tout entiers, jaunâtres : taches pigmentaires sur le dos des mains. Petits épistaxis répétées. Appétit nul : digestions pénibles ; éructations après les repas. Très grande faiblesse ; impos-

sibilité de se tenir debout. La température n'a jamais été prise ; mais le 1er, 2, 3 et 4 septembre, la température du soir a semblé élevée ; sensation de chaleur intense des téguments. Pouls plus rapide. Dans la nuit du 4 au 5 septembre, retour à Paris ; quinze heures de chemin de fer, fatigue, fièvre. Le 6 septembre examen du sang : globules rouges : 1.050.000. Globules blancs : 3.000. Hémoglobine : (4.25) 32 o/o, soit 1.600.000 globules.

Valeur globulaire : 1.52.

Grands mononucléaires : 54 o/o. Lymphocytes : 5 o/o. Polynucléaires-neutrophiles : 24 o/o. Polynucléaires éosinophiles : 2 o/o. Myélocytes éosinophiles : 1 o/o. Globules rouges nucléés : 14 o/o. Le malade est vu par M. Widal. Traitement institué : moelle osseuse de Carrion : 20 grammes. Dyspepsine Hepp. Le 7 septembre : état de fatigue moins marquée. Le 8 septembre : commencement du traitement. Température du matin et du soir, au-dessus de 38 degrés (dans la bouche). Inappétence. Les 9, 10, 11 et 12, le malade semble un peu mieux. Gaîté et confiance plus grande. Température reste normale 37 degrés à 37°5. Pouls entre 90 et 100. Le 11, deuxième examen du sang ; globules rouges ; 1 million ; globules blancs : 3.000 ; hémoglobine (4,25) ; 32 o/o, soit 1.600.000 globules rouges. Valeur globulaire : 1,60. Polynucléaires neutrophiles : 30,6. Polynucléaires éosinophiles : 3,5. Myélocytes neutrophiles : 1. 2 o/o. Myélocytes éosinophiles : 0. Myélocytes basophiles : 1 o/o. Lymphocytes : 4 o/o. Mononucléaires : 60, 2 o/o. Globules rouges nucléés : 5 o/o. Digestions un peu plus faciles. Sommeil meilleur. L'analyse des urines montre avec une quantité à peu près normale : 1.300 à 1.500 centimètres cubes par vingt-quatre heures : pas

d'albumine, pas de sucre, pas de pigments biliaires normaux ; mais l'urobiline abondante ; acide urique 0 gr. 94 par jour. Depuis le 11 septembre, 40 grammes de moelle par jour. Les épistaxis ont à peu près cessé. Le malade se plaint seulement de sécrétions du naso-pharynx qui coulent dans la gorge : Examen par Luc. Huile mentholée. A partir du 13, les nuits sont moins bonnes ; digestions redeviennent pénibles. Faiblesse croissante. Intelligence demeure intacte ; mais moins de gaîté. Le 16 septembre au matin : abattement, fatigue, faiblesse. Respiration régulière 26, par minute. Rien à l'auscultation. Pourtant dyspnée, sensation d'angoisse cardiaque par moments ; en même temps, faux pas du cœur. L'après-midi : Mêmes phénomènes. Faiblesse croissante. Même sensation de dyspnée. En même temps les épistaxis reprennent ; sang dans la gorge. Pourtant à midi, a fait des efforts pour manger. Lucidité d'esprit parfaite, mais fatigue aux moindres paroles. Le soir à 10 heures : état grave : pouls 120 ; respiration : 36. Très grande faiblesse. Pourtant encore lucidité ; se plaint beaucoup de la dyspnée et de la faiblesse ; rien aux poumons. Faiblesse rapidement croissante ; perte de connaissance absolue vers minuit. A une heure et demie du matin : *exitus*.

OBSERVATIONS AMÉRICAINES

Les cinq observations américaines concordant avec la nôtre mentionnent la résistance avant et après la splénectomie. Ces cinq anémiques, dont deux ictériques couleur citron, ont tous été améliorés, mais les particularités de la formule sanguine

ont subsisté (1). Sur 7 cas qui se présentèrent en deux mois (nov.-déc. 1914, janv. 1915 au West. med. service de Boston), deux moururent peu après leur entrée à l'hôpital : l'un après transfusion du sang, l'autre avant. Les cinq autres furent opérés systématiquement, mais ayant été dûment avertis du caractère hasardeux de l'opération ; c'étaient des hommes de trente et un à cinquante-quatre ans, arrivés à un degré différent d'anémie et n'ayant pas pu travailler ou presque depuis un an.

Cas n° 1. — Jaune citron. L. N. H..., quarante-trois ans. Malade depuis deux ans et demi, avec rémission.

Globules rouges : 2.500.000. Hémoglobine : 60 o/o. Neutrophiles : 65 o/o. Globules blancs : 5.000. Basophiles : 29 o/o. Éosinophilie : 10 o/o. Résistance globulaire : 0,475 — 0,30.

Après l'opération : résistance globulaire : 0,55 — 0,25. L'urobiline fécale est normale.

Globules rouges : 2.500.000. Hémoglobine : 75 o/o. Neutrophiles : 65 o/o. Globules blancs : 8.200. Basophiles : 29 o/o. Trois mois après l'opération, globules rouges : 4.000.000. A gagné 30 livres. Trois mois et demi après l'opération, globules rouges : 5.028.000. Globules blancs : 9.600. Pas d'éosinophilie. Hémoglobine : 80 o/o. Bonne coloration des globules rouges. Diamètre des cellules est définitivement plus grand que normalement. Corps de Howell-Jolly et plaquettes augmentés. Présence de macrocytes et mycro-

1. Roger Lee, Berth Vincent, H. Robertson, *Immediate results of splenectomy in pernicions anemie. Am. J. med. Ass.*, 17 july 1915.

cytes. Présence de configuration anormale avec globules rouges trop larges. Pas de polychromatophilie. Résistance globulaire : 0,525 à 0,25.

Cas n° 2. — Remarquable par rémissions. Résistance globulaire : 0,475—0,30. Urobiline fécale considérable. Globules rouges : de 736.000 tombe à 574,000. Hémoglobine : 12 o/o. Globules blancs : 3.000. Neutrophiles : 7 o/o. Basophiles : 30 o/o. Transfusé, il remonte à 1.600.000, mais présente des convulsions ; il se remet bientôt. Hémoglobine : 50 o/o. Le sang montre beaucoup de normoblastes qui persistent pendant deux jours et disparaissent ; six jours après la transfusion le nombre de globules rouges atteint 3.164.000. Hémoglobine : 60 o/o ; le nombre de plaquettes est normal. Après l'opération la formule sanguine est la suivante ; cinq semaines après l'opération : globules rouges 4.160.000. Huit semaines après l'opération : globules rouges : 2,600.000. Résistance globulaires : 0,70 — 0,225. Trois mois après l'opération : 4.168.000. Hémoglobine : 75 o/o.

Convalescence rapide. Trois mois et demi après l'opération : Globules rouges : 3.968.000. Hémoglobine : 73 o/o. Résistance globulaire : 0,60 — 0,25. Urobiline fécale est augmentée mais moins qu'avant. Mêmes observations quant aux variations du sang qu'au cas n° 1.

Cas n° 3. — H. E. B... trente ans. Entré le 21 décembre 1914. Antécédents familiaux négatifs. Plusieurs années avant la maladie présente avait eu des périodes de vomissements, phénomènes intestinaux, diarrhée estivale et pâleur légère.

La présente maladie se révèle par une première attaque, il y a un an et demi ; il séjourne à l'hôpital une première fois.

Depuis a encore eu deux attaques : chacune plus grave que la précédente, avec rémission moins marquée. C'est lors de sa quatrième attaque qu'il entre. Pratiquement, il ne travaillait plus depuis le commencement de sa maladie. Traitement : liqueur de Fowler. Examen physique : Rien, sauf pâleur. La formule sanguine est la suivante. Globules rouges : 2.304.000. Hémoglobine : 55 o/o. Globules blancs : 3.800. Neutrophiles : 53 o/o. Basophiles : 47 o/o. Globules rouges ont des dimensions et contours variables. Macrocytes sont plus nombreux et plus gros que normalement. Leur coloration est normale. Pas de polychromatophilie. Plaquettes diminuées. Présence d'urobiline dans les selles. W. R. négatif. Résistance globulaire : 0,40 — 0,275.

Le malade empire rapidement. Globules rouges : 1.420.000. Hémoglobine : 55 o/o. En janvier, on fait la transfusion : globules rouges : 1.648.000 et deux jours après : 1.920.000. Pas d'hématoblastes. Beancoup plus de polychromatophilie et peu de plaquettes. Après l'opération, le lendemain, on a 2.600.000 globules rouges. Apparition des corps de Howel-Jolly et beaucoup d'hématoblastes. Quatre jours après l'opération, 8.800 globules blancs. Hématoblastes encore nombreux ainsi que les corps de Howel-Jolly. Plaquettes augmentées légèrement, seulement à la fin du dixième jour; les globules rouges se tiennent à 1 600.000, mais l'hémoglobine tombe à 45 o/o. La quatrième semaine 2.200.000 globules rouges. Hémoglobine : 70 o/o; l'urobiline fécale est en décroissance, mais n'atteint pas la proportion normale. La fragilité globulaire : 0,55, 0,30. En sortant de l'hôpital il pèse le même poids qu'en entrant. Trois semaines après il a gagné 30 livres. Deux mois et demi après l'opération il travaille

un peu. Globules rouges : 4.112.000. Hémoglobine : 77 o/o. globules blancs : 12.509. Mêmes remarques pour les variations que dans les cas précédents. Résistance globulaire : 0,52, 0,25. Urobiline fécale toujours considérable mais moins qu'avant l'opération.

Cas nº 4. — T. D..., quarante-trois ans. Il y a quinze ans s'était trouvé très fatigué pendant neuf mois. A son entrée à l'hôpital il présente la coloration citron pâle qui s'était développée graduellement. Le malade a perdu 40 livres. Il n'a subi aucun traitement. Peau et sang jaune citron. La formule sanguine est la suivante : globules rouges : 1.344.000. Hémoglobine 50 o/o. Neutrophiles : 67 o/o. Globules blancs : 4.400. Basophiles . 27 o/o. Éosinophiles : 3 o/o. Matzellen : 1 o/o. Les globules sont de formes et de dimensions irrégulières. Beaucoup de macrocytes. Polychromatophilie. Peu de plaquettes et de normoblastes. Résistance globulaire : 0. 45, 0. 80. Huit jours après l'opération, globules rouges : 2.640.000. Hémoglobine : 70/o. Fragilité globulaire : 0,425, 0,325. Urobiline fécale diminuée. Un mois après l'opération, résistance : 0,50, 0,27. Urobiline fécale normale. Deux mois après l'opération, le malade se trouve beaucoup mieux. Globules rouges : 4 millions 824.000. Hémoglobine : 80 o/o. Globules blancs : 9.800. Neutrophile : 47 o/o. Lymphocytes : 50 o/o. Éosinophiles : 3 o/o.

Cas nº 5. — C est un pâle ; a été malade un an et demi auparavant, pendant quatre mois. Il a eu une nouvelle attaque et une rémission de huit à neuf mois ; a perdu 40 livres. La formule sanguine est la suivante : Globules rouges : 800.000. Globules blancs : 2.000. Hémoglobine : 28 o/o. Neutrophiles 42 o/o. Basophiles : 55 o/o. Éosiphiles : 20 o/o. Globules

rouges de taille normale. Polychromatophilie: sur 100 globules blancs il y a 10 mégaloblastes et 15 normablastes. Peu de plaquettes. Résistance globulaire : 0,425, 0,20. Urobiline fécale considérable. Trois jours après son entrée à l'hôpital : Globules rouges : 2.300.000. Hémoglobine : 57 o/o. Globules blancs : 8.000. Plaquettes nombreuses. L'amélioration ne dure pas. Au bout de trois semaines, 2.000.000 globules rouges. Huit jours après l'opération, Globules rouges : 2.360.000. Hémoglobine : 60 o/o. Fragilité globulaire : 0,475, 0, 25. Deux semaines après l'opération, Globules rouges : 2.840.000. Hémoglobine : 70 o/o.

Urobiline fécale normale. Le malade se sent mieux, mais il quitte l'hôpital sans avoir augmenté de poids. Il travaille quoique un peu sujet à la fatigue. Revient après deux mois et demi. Son aspect est moins bon que celui des autres cas. Mais il se sent fort. Les variations dans la forme et la taille des globules rouges subsistent (Poikilocytes, macrocytes, polychromatophilie. Corps de Howel-Jolly).

Résistance globulaire : 0,57 à 0,25.

Urobiline fécale augmentée par rapport au dernier examen.

OBSERVATION ALLEMANDE

(*Berl. Klin. Woch.*, 1915, nº 42).

Cinq cas d'anémie pernicieuse dont un ictérique observés par Van der Bergh et Snapper. (Voir l'examen du sang de la rate *post mortem* dans la note de notre page 29).

CONCLUSIONS

1° Notre malade était atteint d'anémie avec ictère sans signes d'intoxication par les sels biliaires, c'est-à-dire sans bradycardie, ni prurit ;

2° Des examens directs montrent que de tels malades ont des lésions de la rate peu prononcées, et que ce n'est pas dans cet organe qu'on doit chercher le *primum movens* de la maladie ;

3° Dans l'état actuel de la science on ne peut émettre que des hypothèses pour expliquer la présence ou l'absence d'ictère chez ces anémiques ;

4° Les opérations nombreuses de splénectomie tendent aussi à diminuer le rôle de la rate, car après l'ablation de cet organe la formule sanguine subsiste ;

5° Dans les anémies pernicieuses avec ictère on peut soutenir non sans de bonnes raisons que l'hémolyse se fait dans le sang ; elle est sans doute préparée dans le foie et aggravée seulement par l'hypertrophie splénique.

Vu : le Président de la thèse
WIDAL

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	9
Étude clinique	10
Étude anatomo-pathologique	12
Étude pathogénique. — Les Variations de l'ictère	14
Étude pathogénique (suite). — Siège de l'hémolyse	20
Observation personnelle	30
Observations américaines	35
Observation allemande	40
Conclusions	

Imp. de la Faculté de Méd., JOUVE et Cie, 15, rue Racine, Paris — 3013-16